

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—1418

⑬ Int. Cl.³
A 61 K 31/557

識別記号
A B L

庁内整理番号
6675—4C

⑭ 公開 昭和59年(1984)1月6日

発明の数 3
審査請求 未請求

(全 14 頁)

⑮ 眼圧亢進及び緑内障の治療用エイコサノイド
及びその誘導体

⑯ 特 願 昭58—76053

⑰ 出 願 昭58(1983)4月28日

優先権主張 ⑱ 1982年5月3日 ⑲ 米国(US)
⑳ 374165

㉑ 発 明 者 ラズロ・ゼツド・ビートー
アメリカ合衆国ニュー・ヨーク
10033 ニュー・ヨーク・パイン
ハースト・アヴェニュー116アパ
ートメント・ケイ33

㉒ 出 願 人 ザ・トラステイズ・オブ・コ
ロンビア・ユニヴァーシティ・
イン・ザ・シティ・オブ・ニュー
ー・ヨーク
アメリカ合衆国ニュー・ヨーク
10027 ニュー・ヨーク・ブロー
ドウェイ・アンド・ウエスト・
ワンハンドレッド・アンド・シ
ックスティーンズ・ストリート
(番地なし)

㉓ 代 理 人 弁理士 川口義雄 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

眼圧亢進及び緑内障の治療用エイコサノイド
及びその誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 有効量の $\text{PGF}_{2\alpha}$ の C_1 乃至 C_5 アルキルエ
ステルと眼科的に許容し得るキヤリヤとを含
んでいることを特徴とする鯨長類の眼の緑内
障局所治療用組成物。

(2) 前記 C_1 乃至 C_5 アルキルエステルが
 $\text{PGF}_{2\alpha}$ メチルエステル、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ エチルエ
ステル、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ イソプロピルエステル又は
 $\text{PGF}_{2\alpha}$ イソブチルエステルであることを特
徴とする特許請求の範囲第1項に記載の組成
物。

(3) 前記 C_1 乃至 C_5 アルキルエステルが脂質
溶解性であることを特徴とする特許請求の範
囲第1項に記載の組成物。

(4) 前記の C_1 乃至 C_5 アルキルエステルが生理
学的に許容し得る塩の形態であることを特徴
とする特許請求の範囲第1項に記載の組成物。

(5) 前記キヤリヤが無菌食塩液であることを特
徴とする特許請求の範囲第1項に記載の組成
物。

(6) 前記キヤリヤが無菌落花生油であることを
特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の組
成物。

(7) 前記キヤリヤが無菌鉱油であることを特徴
とする特許請求の範囲第1項に記載の組成物。

(8) 前記の $\text{PGF}_{2\alpha}$ の C_1 乃至 C_5 アルキルエ
ステルの量が約 0.01 乃至約 2.0 重量%の範囲
内にあることを特徴とする特許請求の範囲第
1項に記載の組成物。

(9) 前記 $\text{PGF}_{2\alpha}$ の C_1 乃至 C_5 アルキルエス
テルの量が約 0.01 乃至約 1.0 重量%の範囲内
にあることを特徴とする特許請求の範囲第8

項に記載の組成物。

00 緑内障を治療するための特許請求の範囲第1項に記載の組成物の使用。

01 眼の表面を特許請求の範囲第1項乃至第9項のいずれかに記載の組成物と周期的に接触させることを特徴とする鯉長類の眼の眼圧亢進又は緑内障の治療法。

02 前記の眼と組成物との接触を毎日行なうことを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の治療法。

3. 発明の詳細な説明

鯉長類の眼内圧はトノメータによつて測定される。健康な成体鯉長類の場合正常な眼内圧は14乃至24 mm Hg であろう〔De Rousseau, C. J. 及び Bitto, L. Z., EXP. EYE RES. 32: 407-417 (1981); Kornbluth, W., et al., ARCH. OPHTHALMOL. 72: 489-490 (1964年) 参照〕。特定検体

も効を奏しないならば手術せざるを得ないであろう。

幾つかの理由によりヒトの緑内障の場合縮瞳薬を用いる治療には問題がある。第1に縮瞳薬は患者の夜間視力を破壊し又は毛様筋の痙攣を引き起こす。第2に長期間縮瞳薬を服用するとこの縮瞳薬に対する耐性(過耐性)が増大するため、投与量を漸増させなければならない。第3に縮瞳薬は不快感又は他の好ましくない副作用を伴うことがある。炭酸脱水酵素抑制薬の長期間服用も思わしくないことが判明した。この場合は全身性の副作用を誘発するか又は白内障に進行し得る。

エイコサノイド及びその誘導体の中には生物学的に有用な種々の化合物がある。例えば環式脂肪酸含有エイコサノイド類に属するプロスタグランジン(PGs)は種々の生物学的活性をもつものとして知られている。最初羊の精液とヒト精液とから脂質溶解性抽出物として単離されたプロスタ

に対する眼内圧測定で平均値を約4乃至7 mm Hg

上回るとは眼圧亢進(ocular hypertension)の兆候であろう。

鯉長類を含めて種々の哺乳動物を襲う眼疾患たる緑内障の特徴は眼内圧が増大する(眼圧亢進)という特徴を示す。ヒトの場合、このような眼圧亢進は毛様体上皮による前眼房及び後眼房への房水分泌の割合と、主にシュレム管を介して行なわれる前眼房及び後眼房からの房水の流出即ち排出の割合との間の不均衡によつて生じる。一般には房水排出障害がこの不均衡の主たる要因とされている。

慢性緑内障の典型的症状は視界の緩慢且つ漸進的狭小にあり、これを放置しておくとやがては失明してしまう。通常の初期治療では縮瞳薬、特にピロカルピン及びカルバコールが局所適用される。縮瞳薬で効果が得られない場合は炭酸脱水酵素抑制薬を全身投与してもよい。これらの治療方法で

グランジンは、今日では殆んど哺乳動物の組織内に存在することが知見されている。但し後者の場合濃度はより低い。

プロスタグランジンの作用としては、平滑筋の刺激、小動脈の拡大、気管支拡大、血圧降下、胃液分泌の抑制、脂肪分解及び血小板凝集の抑制、陣痛誘発、流産誘発及び月経誘発が挙げられる。

哺乳動物の眼にPGsを眼房内(intracameral)及び硝子体内(intravitreal)に注射して調べた結果、PGs特にPGE₂を投与すると眼内圧が上昇することが既に認められていた。従つて、この分野における研究の大部分が緑内障の治療におけるプロスタグランジン自体よりむしろプロスタグランジン拮抗剤の使用に集中していた。

その後、ウサギの眼の一方にカニユーレを挿入し他方には挿入しないでPGsの体外投与の効果調べた結果、約25乃至200 µgのPGE₂又はPGF_{2α}を夫々の眼の硝子体内に局所適用する

と短時間の緊張亢進が生じ、次いで緊張が低下することが判明した〔Camras, C.B., Bito, L.Z. 及び Eakins, K.E., INVEST. OPHTHALMOL. VIS. SCI., 16: 1125-1134 (1977) 参照〕。しかし乍ら約 5 μ g 程度の少量の $\text{PGF}_{2\alpha}$ をウサギの眼に局所適用すると、初期眼内圧亢進が殆んど起らずに長期に亘る緊張低下が認められた。〔典拠、同上〕。別の研究によればウサギが眼房内に即ち局所的に適用された PGs に対し耐性又は過耐性を示すことも判明した。〔Eakins, K.E., EXP. EYE RES., 10: 87 (1970); Beitch, B.R. 及び Eakins, K.E., BRIT. J. PHARM., 37: 158 (1969); Bito, L.Z. et al., ARVO, 22 (1983): 39 (1982年)〕。

更に、種の違いによる眼球の刺激性且つ炎症性反応を調べた結果、主として感覚インプットとしての視覚 (vision for sensory input) に依

entry) の方に感応する〔Raviola, EXP. EYE RES., 25 (Supp.): 27 (1977)〕。そのためウサギの眼を霊長類のモデルとして使用することは眼炎症研究分野以外では疑わしくなつた〔Bito, L.Z. 及び Klein, E.M., EXP. EYE RES., 33: 403-412 (1981); Klein, E.M. 及び Bito, L.Z., PROC. INT. SOC. EYE RES., 1: 65; Klein, E.M. 及び Bito, L.Z., INVEST. OPHTHALMOL. VIS. SCI., 20 (Supp.): 33 (1981)〕。

本発明の霊長類の緑内障と眼圧亢進との治療法はこれらの疾患に罹つた眼に有効量のエイコサノイドを局所適用することから成る。この適用を繰返すと、好ましくは毎日繰返し適用すると、過耐性を伴うことなく長期の眼内圧降下が達成される。本発明の目的達成に使用され得るエイコサノイドには、プロスタグランジンとその誘導体、例えば PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$ とこれらの誘導体、が含まれる。

存する霊長類及び鳥類の如き脊椎動物はウサギより複雑な眼の構造を有しており、より高度な眼球防御機構を備えていることが判明した。従つて霊長類及び鳥類の眼は化学的刺激剤の局所適用に対しウサギとは異なる反応を示す。この現象は恐らくウサギの毛様体突起が他の種のそれとは形態学的に異なるという事実起因しているであろう。ウサギには、例えば神経細胞の刺激又は穿刺による破損現象 (breakdown) と血液-房水関門の劣化とのみに感応し得る虹彩毛様体突起が豊富にある。この破損に敏感な性質は、眼球が著しく露出しているウサギにとって重要な保護機能をもつものと思われる。刺激に対する眼の反応が極めて敏感であることから、ウサギは眼の炎症における PGs の役割を研究する上で広く使用されてきた。これに対して、霊長類は穿刺に対しウサギとは性質的に異なる反応を示す。即ち毛様体突起の破損よりシユレンム管を介した蛋白の侵入 (protein

$\text{PGF}_{2\alpha}$ の C_1 乃至 C_8 アルキルエステル、特に $\text{PGF}_{2\alpha}$ -メチルエステルが好ましい。

本発明の製剤は有効量のエイコサノイドと眼科的に許容し得るキャリアとを含んでいる。適切なキャリアとしては、無菌食塩溶液、落花生油及び鉱油が挙げられる。

霊長類の場合眼圧亢進と緑内障とは有効量のエイコサノイドの局所適用により進行を抑制することができる。エイコサノイドを定期的に適用すれば、上昇した眼内圧が正常値レベルまで降下し、投与期間中過耐性を伴うことなくこのレベルに維持される。治療は毎日行なうことが好ましい。

エイコサノイド類の中でもブラスタグランジン (PGs) はとりわけ有効であることが判明した。特に PGE_2 と $\text{PGF}_{2\alpha}$ とこれらの誘導体とは長期に亘り効力を発揮し続けた。 PGE_2 及び $\text{PGF}_{2\alpha}$ もしくはそれらの誘導体を片眼に付き約 0.01 μ g 乃至約 1000 μ g の範囲内で毎日適用すると有効

であることが判明した。猿の場合好ましい用量は0.1乃至500 μg 、ヒトの場合は0.1乃至1000 μg と思われる。

脂質溶解性の PGE_2 誘導体と $\text{PGF}_{2\alpha}$ 誘導体とは眼圧亢進の治療上特に好ましい化合物である。その脂質溶解性によつて鯉長類の眼の保護層により容易に浸透し且つ使用量も非脂質溶解性の PG_2 より少量でよいことが確認されたからである。特に $\text{PGF}_{2\alpha}$ の C_1 乃至 C_6 アルキルエステル、例えば $\text{PGF}_{2\alpha}$ メチルエステル、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ エチルエステル、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ イソプロピルエステル、及び $\text{PGF}_{2\alpha}$ イソブチルエステルなどが適切な脂質溶解性 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 誘導体として挙げられよう。このような脂質溶解性化合物は少量、例えば約0.01乃至約100 μg /眼でも効果を顯わす。ヒトの場合の好ましい用量は約0.1乃至100 μg 、特に1 μg 乃至50 μg である。

$\text{PGF}_{2\alpha}$ 及び PGE_2 又はその誘導体の $\text{PGF}_{2\alpha}$ 及び生理学的

使用され得る。

実験例1

体重0.8乃至1.0 kgの5匹の健常フクロウザル (*Aotus trivirgatus*) 即ち3匹のオスザル及び2匹のメスザルと片眼が隅角陥凹縁内障に覆つた1匹のメスザルとを用い、麻酔をかけなくてもつかまえておとなしく眼圧測定を行なうことができるようにこれらのサルを条件付けした。一年間に亘り少くとも月一回に相当する任意の間隔毎に両眼の眼内圧 (IOP) を測定した。圧力変換器と記録計とに取付けられた浮動先端付空気圧トノメータプローブでIOP測定を行なう前に、1滴の0.5%塩酸プロパライン (アルカイン Alcaine: Alcon Corp., フォートワース、テキサス) を点眼した。被検動物を検査技師のひざに仰臥させ数秒間のIOP測定を一匹について2又は3回ずつ行なつた。IOP追跡図の最も定常的な部分を脱取つて平均値を算出した。瞳孔計を

に許容し得る塩も使用可能であり、特に $\text{PGF}_{2\alpha}$ トロメタミンは眼圧亢進の治療に適している。好ましい塩として他に炭酸ナトリウム中の $\text{PGF}_{2\alpha}$ が挙げられる。

本発明の組成物は一般的には有効量のエイコサノイド又はエイコサノイド誘導体と眼科的に許容し得るキャリアとを含んでいる。眼科的に許容し得る適当なキャリアとしては、無菌食塩液、無水落花生油又は鮫油が挙げられる。前述の如きプロスタグランジン及びその誘導体を使用する場合、鯉長類の眼への局所適用量は比較的少ない。従つて本発明の組成物は通常 PG_2 (又は PG 誘導体を使用する場合は PG の等価物) の約0.01%乃至2.0%溶液として使用される。 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ トロメタミン、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ のナトリウム塩を含んでいる本発明の組成物は無菌食塩水中で使用し得る。 $\text{PGF}_{2\alpha}$ の疎水性エステル (メチルエステル、エチルエステル、等々) は無菌の無水落花生油中で

用い常室内光中で瞳孔直径を測定した。スリットランプ検査を用い前眼房のフレアと細胞侵入とを測定した。

$\text{PGF}_{2\alpha}$ のトロメタミン塩を生理的食塩水に溶解し、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 濃度が20, 40, 80又は200 mg/ml の溶液を夫々調製した。各実験では、前記の溶液の1種類を各サルの片眼に5 μl ずつ適用した。3乃至5分後2乃至4 ml の食塩水で眼を洗浄した。コントロール眼として対側眼には等容 (5 μl) の食塩水を同様に適用し、続いて洗浄した。 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 適用後種々の時間後にIOP及び瞳孔直径の測定と前眼房の房水フレア及び細胞分のスリットランプ検査とを行なつた。

結 果

健常フクロウザル

片眼に0.2 mg の $\text{PGF}_{2\alpha}$ を点眼した5匹の健常フクロウザル (2匹には左眼、3匹には右眼に点眼) に於いては、処置前のIOPの基底値又は同

時に測定した対側眼の IOP の測定値に比較して、IOP に対する PGF_{2α} の有意な効果は見られなかった。しかし乍ら最初の実験から 4 乃至 14 日後にこれらの動物の左眼に 1 mg の PGF_{2α} を点眼すると対側眼に比較して処置眼の低張 (hypotony) が持続した。5 匹のうち 3 匹に於いては低張以前即ち処置の 15 分後に IOP が 2 乃至 3 mm Hg 上昇した。この値は対側眼に比較して上昇が有意であるか否かを判断する境界の値である。これらのサルに対側眼 (右眼) に 6 日後に同用量の PGF_{2α} を適用したとき又は最初に処置した眼に 18 日後に適用したときにも低張の持続が観察された。処置眼での眼圧降下の程度は 1.0 mg の PGF_{2α} 適用後とほぼ同じであつたが後からの PG 適用により対側眼の明らかな降圧効果が生じるため処置眼と対側眼との IOP の有意差は減少した。これらの同じ動物に対し食塩水での両眼処置又は低用量 (0.2 mg) の PGF_{2α} による片眼処置後 24 時間

された。1 年間に亘る 46 回の IOP 測定値の平均は、右眼では 47.2 ± 0.7 及び左眼では 24.5 ± 0.6 mm Hg であつた。PGF_{2α} の効果に関するこのテストの 11 カ月前に 1 % のピロカルピンを点眼しておく、左眼の IOP は 4 mm Hg 下降したが右眼の IOP は 16 mm Hg 上昇した。オキントレモリン (0.05 %) を使用した場合にも右眼の IOP が上昇した。

このフロウザルの右眼に 1.0 mg の PGF_{2α} を適用後 20 分以内で、IOP は平均予処置値 50 mm Hg から 32 mm Hg に降下し、以後 12 時間はより緩やかに降下し最終的にコントロール眼と同様の値即ち 14 mm Hg という値まで下降した。その後、両眼の IOP は約 3 日間同じ値を維持し、次に右眼が次第に元に戻り 50 mm Hg という予処置 IOP レベルに到達した。この正常圧期間には、右眼の角膜混濁が顕著に払拭されたが、IOP が 40 乃至 50 mm Hg の範囲の基底値に戻ると混濁

に亘る眼圧測定を実施しても、IOP の有意な降下は見られなかつた。従つて、未処置対側眼に対する IOP 効果は日周変化に因るものではない。

1.0 mg の PGF_{2α} の点眼の 1.5 時間後、コントロール対側眼に比較して平均 2.0 ± 3.0 mm の硝腫が生じた。以後 18 時間に亘つて次第に正常瞳孔径 (4.8 ± 0.2 mm) に戻つた。1.0 mg の PGF_{2α} の点眼後 2 乃至 12 時間では、5 眼のうちの 4 眼に軽度の房水フレアが存在していた。48 時間後に、5 つの処置眼のうち 3 眼で数個の細胞が観察されたが、コントロール眼では観察されなかつた。IOP の降下と前眼房でのフレア及び細胞の存在との間に明白な相関関係は存在しなかつた。即ち、眼圧降下は顕著な炎症性反応に結び付かない。

緑内障フロウザル

入手した一匹のメスザルの眼は顕著な瞳孔左右不同を示し右眼の瞳孔が常に左眼より 2 mm 大きかつた。隅角鏡検査によれば右眼の隅角隆凹が観察

が再出現した。しかし乍らその後数週間は右眼の IOP は PGF_{2α} 適用以前よりもはるかに不安定な状態を示した。

実験例 2

オス及びメスの 14 匹のネコ (2.5 乃至 3.5 kg) と 2 匹のメスアカゲザル (*Mucaca mulatta* : 3.8 及び 4.0 kg) とに対し、5 乃至 10 mg/kg のケタミン (Ketaset: Bristol-Myers Co., シラキューズ、ニューヨーク) で軽度の鎮静作用を与えた。前記の如きケタミンの用量ではアカゲザルの IOP を有意に変化させずに鎮静作用を与えることが判明していた。実験中はアカゲザルをサル用椅子に落着かせた。

各々の眼に一滴の 0.5 % 塩酸プロバラカイン (Alcaine: Alcon Corp., フォートワース、テキサス) を点眼し、アカゲザルを含む数種の動物の眼に対する基準目盛の付いたニューモントグラフ (Pneumontograph) (Alcon Corp) に

よつて IOP を測定した。新しい動物に対しては実験に使用する前日に数回の測定を行なつてトノメータに慣れさせた。各実験の 0.5 乃至 1 時間前にいくつかの基底測定値群を得、最も定常的な測定値群の平均値を算出した。眼圧計 (pupel gauge) を使用し、常圧内光で瞳孔直径を測定した。ネコでは鼻側眼 (短い方) の直径を常に測定した。いくつかの実験では、赤外照明と赤外像変換器とを使用して完全闇でのネコの瞳孔直径を再測定した。スリットランプ検査によつて前眼房のフレアと細胞侵入とを測定した。

等モル量の Na_2CO_3 を添加して可溶性ナトリウム塩に変換したプロスタグランジン E_2 (PGE_2) 又はプロスタグランジン $\text{F}_{2\alpha}$ のトロメタミン塩 ($\text{PGF}_{2\alpha}$: The Upjohn Co., カラマズー、ミシガン) を種々の濃度で含む食塩水溶液の $50 \mu\text{g}$ の部分サンプルを各ネコ又はサルの片眼に点眼した。対側眼には等容の生理的食塩水を点眼した。

しかテストしなかつた。従つて各テストの間の間隔は少なくとも 1 週間でよかつた。いくつかの場合、観察し得る反応が生じないか又は低用量の PG に對して軽度の反応しか生じない眼は再度テストに使用されたが、この場合には最初の PG 溶液による処置以後 2 週間以上の間隔を開けた。

ネコの結果

$1000 \mu\text{g}$ までの PGE_2 の点眼によりネコの眼で IOP の有意な降下が生じた。対側眼の IOP に比較して IOP の最大降下は PG 投与の 1 乃至 8 時間後に生じた。 $500 \mu\text{g}$ の PGE_2 を投与した眼に於いて最も大きく最も持続した降圧反応が生じた。眼圧測定を余り頻繁に行なわなかつた眼に於いて、IOP は基底値を 6 mm Hg 下回る値に 48 時間維持されていた。この降圧以前に初期高圧期は存在しなかつた。対照的に $1000 \mu\text{g}$ の PGE_2 を点眼すると 0.25 乃至 2 時間後に顕著な初期眼圧亢進が生じ 6 時間後にコントロール対側

一群の実験では、PG 溶液点眼の 24 時間、16 時間及び 2 時間前に夫々 2 匹のネコに 10 mg/kg のインドメタシン (Sigma Chemical Co., セントルイス、ミズーリー) を腹腔内注射して予処置し、他の 2 匹には予処置しなかつた。薬剤は全て投与直前に調製した。別の実験群では、PG 溶液投与の 20 分前に 4 匹のネコの両眼を $125 \mu\text{g}$ の 0.5% アトロピン (Isopto atropine, Alcon Corp.) で処置した。全ての場合に、PG 投与後 72 時間までの種々の経過時間に於いて IOP 及び瞳孔直径の測定と前眼房のフレア及び細胞侵入とを観察するスリットランプ検査とを行なつた。

アカゲザルは入手し難いので、2 匹のアカゲザルの各眼に對し PG の種々の用量を任意の順序でテストした。同じ眼に對する 2 種類の PG 含有溶液の適用の間に少くとも 7 日間の間隔を置いた。ネコが再使用される程度ははるかに少なかつた。殆んどネコに對しては 1 つの眼に 1 種類の溶液

眼の IOP を 11.7 mm Hg 下回る最大降下に達した。同用量の $\text{PGF}_{2\alpha}$ を点眼しても IOP の反応の大きさ及び持続時間は PGE_2 により生じた結果と同様であつた。

$1.0 \mu\text{g}$ の $\text{PGF}_{2\alpha}$ を点眼すると、しきい値縮瞳反応を生じ 1 時間で瞳孔直径は平均 1.5 mm 縮小した。即ち 11 mm が 9.5 mm に縮小した。 $5 \mu\text{g}$ の $\text{PGF}_{2\alpha}$ を点眼すると、最大値の約 1/2 の縮瞳反応が生じ瞳孔直径は 2 時間で 5 mm 以上縮小した。

$\text{PGF}_{2\alpha}$ の用量 $100 \mu\text{g}$ の場合 2 時間以内で明らかに最大縮瞳反応に達した (瞳孔直径 9.5 mm 縮小)。この最大縮瞳反応の程度又は持続時間は 10 倍用量 ($1000 \mu\text{g}$) の $\text{PGF}_{2\alpha}$ で処置した場合にも変わりはなかつた。瞳孔の光反射を遮断すべく十分な量たる 0.5% のアトロピンをネコに点眼して予処置しても、点眼された $\text{PGF}_{2\alpha}$ の縮瞳効力は変化しなかつた。同様の用量の PGE_2 を投与すると縮瞳反応ははるかに穏やかであつた。

しきい値縮瞳反応を生じる PGE_2 の用量は $100 \mu\text{g}$ であり、 100 倍の容量を使用しても瞳孔直径は最大値に近い縮小を生じるのみであり (10 mm から 2.5 mm)、その後急激な散瞳が生じた。

1つの実験に於いては、 PGE_2 を点眼する前に4匹のうちの2匹のネコをインドメタシン (10 mg/kg 、腹腔内) で予処置した。インドメタシン予処置ネコとコントロールネコとの間で縮瞳反応及び IOP 反応の差は見られなかった。このことは PGE_2 による IOP 降下作用が PG の合成及び/又は内因性前駆物質からの近縁のシクロオキシゲナーゼ産生物の合成の刺激に起因するものでないことを示す。数グループのネコに於いて最大瞳孔縮小が生じた時の瞳孔直径を常室内光及び完全闇 (赤外線変換器により) の双方に於いて測定した。両眼の瞳孔は完全闇中では室内光に比較して軽度 (1 乃至 3 mm だけ) 拡大したが、 PG 処置眼とコントロール対側眼との瞳孔直径の差に

持続した。 $100 \mu\text{g}$ の PGE_2 又は $\text{PGF}_{2\alpha}$ の適用の場合極めて似通った IOP 効果が生じ、最大降下は夫々 5 及び 6 mmHg であった。しかし乍ら PGE_2 で処置した眼では $\text{PGF}_{2\alpha}$ を投与した眼よりも IOP が基底値に戻るのが遅かった。 PGE_2 及び $\text{PGF}_{2\alpha}$ のいずれの場合にも 3 乃至 10 時間はある程度の IOP 降下が維持された。

この実験で使用したいかなる $\text{PGF}_{2\alpha}$ の用量を点眼した後にも、アカゲザルの眼の縮瞳は観察されなかった。しかし乍ら $100 \mu\text{g}$ の PGE_2 は軽度ながら有意の瞳孔直径縮小 (3 mm) を暫時生じ、その後、 PG 投与の 2 時間後までにほぼ基底値まで散瞳した。 $100 \mu\text{g}$ の PGF_2 又は $1000 \mu\text{g}$ までの $\text{PGF}_{2\alpha}$ の点眼後任意の時点で慎重なスリットランプ検査を行なつても、アカゲザルの前眼房のフレア又は細胞侵入は全く検出されなかった。

表1及び表2は実験例2で得られた結果を要約したものである。

は殆んど影響が無かった。

これらのネコのいずれかに於いて $1000 \mu\text{g}$ までの $\text{PGF}_{2\alpha}$ の点眼後の任意の時点で慎重なスリットランプ検査によりフレアを観察したが、フレアは見られなかった。 100 又は $500 \mu\text{g}$ の PGE_2 の点眼の 2 乃至 18 時間後に殆んどネコの前眼房にある程度のフレアが見られたが、 $10 \mu\text{g}$ の PGE_2 の投与後には見られなかった。

アカゲザルの結果

アカゲザルの眼に 100 、 500 又は $1000 \mu\text{g}$ の $\text{PGF}_{2\alpha}$ を点眼すると 2 時間以内に IOP の有意な降下が生じた。より少ない用量即ち $10 \mu\text{g}$ を適用した場合同様の効果は生じなかった。 100 又は $500 \mu\text{g}$ の $\text{PGF}_{2\alpha}$ の適用後に IOP の有意な初期上昇は見られなかったが、 $1000 \mu\text{g}$ の $\text{PGF}_{2\alpha}$ を適用すると短時間に (< 30 分) IOP の 8 mmHg の初期増加が生じその後基底値を 5 mmHg 下回るまで IOP の降下がより長時間

表 1

種々の用量の PGE_2 又は $\text{PGF}_{2\alpha}$ をネコの片眼に点眼して $3 \sim 6$ 時間経過後の IOP 降下の最大値の比較[※]

用 量 $\mu\text{g}/\text{眼}$	IOPの差 (テスト-コントロール) の平均値 (mmHg)	
	PGE_2	$\text{PGF}_{2\alpha}$
10	-4.5 ± 2.1	-4.8 ± 1.1
100	-12.0 ± 1.4	-8.8 ± 0.8
500	-13.8 ± 0.8	-9.7 ± 0.3
1000	-11.8 ± 3.6	-11.3 ± 2.4

※ 指示用量の PGE_2 又は $\text{PGF}_{2\alpha}$ の点眼の 3 、 4 及び 6 時間後の IOP を測定し、各動物で 3 回の測定に於ける差 (IOP テスト - IOP コントロール) の最大値を常に採用しこれらの平均値を算出した。

実施例 3

雑種で雌又は雄の14匹のネコ(2.5乃至3.5 kg)を麻酔をかけなくてもつかまえておとなしく眼圧測定を行うことができるように、4乃至7日間毎日条件付けした。0.5%の塩酸プロパライン(Alcaine, Alcon Corp., フォートワース, テキサス)を一滴片眼に点眼し、浮動先端付空気圧トノメータ(空気トノグラフ: Alcon Corp.)を用いてIOPを測定した。通常の室内光中及び/或いは薄暗光中でミリメートル定規を用いて瞳孔直径(鼻と側頭間)を測定した。全眼をスリットランプで検査し、眼炎症の徴候を示さなかつた動物だけをこの実験の対象とした。

1000或いは500 μ gのプロスタグランジン E_2 (PGE_2)或いは F_2 ($PGF_{2\alpha}$)を含有する食塩水溶液又は0.2 mg/ml Na_2CO_3 の食塩水溶液50 μ gを通常24時間間隔で、しかし場合により12時間、48時間、或いは72時間間隔で各

ランプ検査をPG適用後4乃至5時間後におこない、前眼房フレアと細胞浸入とを調べた。

5乃至7才の雌の2匹のアカゲザルでも同様な実験をおこなった。これらの動物は過去3年以上にわたり眼薬の研究で実験動物として間欠的に使用されており、最近ではこの種類の動物でのIOP低下に必要な $PGF_{2\alpha}$ の1回分適用量を決定するのに用いた(実験2)が、本実験前3ヶ月間は全く使用していない。両方の動物を本実験を通じ椅子に落着かせた。一方の動物は、各IOP測定前に、局所麻酔(Alcaine)を施した他塩酸ケタミン(Ketaset: Bristol Labs., シラキユースNY: 20~30 mg/kg)を筋肉内注射して軽く鎮静させなければならなかつた。他方の動物は局所麻酔だけで眼圧を測定し得るほど十分協力的であつた。各動物の片眼に100 μ gの $PGF_{2\alpha}$ を含有する溶液50 μ gを6日間1日2回(午前9時と10時の間、及び午後4時半と10時の間)

表 2
PGF_{2α}及びPGE₂の点眼により誘発されたアカゲザルのIOP低下の程度及び持続時間

プロスタグランジン 用量/眼	眼	眼内圧 (mmHg)		>50%のIOP低下の持続時間 (時)
		右眼	左眼 (テストコントロール)	
PGF _{2α} 100 μ g	A(OS)	23	24	-7
	A(OD)	24	26	-5
	B(OD)	27	28	-8
500 μ g	A(OD)	25	25	-6
	A(OS)	24	25	-8
	B(OD)	26	26	-8
1000 μ g	B(OS)	21	21	-8
	A(OS)	25	25	-9
	B(OS)	28	28	-6
PGE ₂ 100 μ g	B(OD)	25	26	-2
	A(OS)	25	25	-7
	A(OD)	24	25	-7
	B(OS)	26	26	-4

* A及びBはこの実験で使用された2匹のネコを示す。

動物の片眼に点眼した。同量の賦形剤溶液を対照眼に適用した。前の実験(実験2)に基き、7ヶ月間の各治療段階で点眼された PGE_2 用量を片眼につき100 μ gとし、例外として治療1000日目ではこれらの動物の眼に500 μ gが点眼された。しかしこの高用量の PGE_2 を点眼した結果、全ての治療眼の前眼房に明白なフレアが発生したため、再適用されなかつた。別に6匹のネコにはより短い期間片眼につき100或いは500 μ gの $PGF_{2\alpha}$ を片眼に点眼された。

大抵の場合毎日午前9時頃(朝のPG処置直前に)、及び殆んど毎日、朝の処置以降1, 3, 4及び6時間後、IOPと瞳孔直径を測定した。毎日2回処置する場合、2回目の処置を午後9時と10時の間におこなった。これらの動物の実験眼から対照眼へ局所適用されたPGが転移する機会を最小限にするため、各IOP測定の間に食塩水溶液でトノメータブロープを洗った。スリット

点眼した。実験開始7日目から12日間用量を各処置につき片眼当り500 μ gにまで増量させ、例外としては9日目に朝の処置だけを施し、10日目には動物に何の処置も施さなかつた。開始25日目に各PGF_{2 α} 用量を5日間片眼につき1000 μ gにまで増量させた。通常IOPを朝の処置直前及び朝の処置後2、4及び6時間後に測定した。

各処置直前に等モル量のNa₂CO₃の食塩水溶液を添加して、PGE₂の遊離酸をより水溶性のナトリウム塩に転換させた。より水溶性で安定性の高いPGF_{2 α} のトロメタミン塩を定期的に食塩水中で調製し、数日間冷凍した。

眼内圧の結果

処置前4乃至7日間1日3回基底眼圧を測定したところ、ネコの左眼と右眼のIOP間の差はほとんどなかつた。ネコの眼へ100 μ gのPGE₂(0.2%溶液)を片側点眼後1時間以内では、処

10日目の間及び105日目と123日目の間にこれらのネコの眼を1日に2回同一用量(片眼につき100 μ g)のPGE₂で処置すると、連日処置中にIOPのより大きな低下が通常見られた。1日に2回の処置~~必~~でもPG点眼間のIOP変動は最小であつた。

対側対照眼のIOPは多少の変動を示し、これらの変動は大抵処置眼に見られたIOP低下よりもはるかに程度が小さく、持続時間も少なかつた。しかしこれらの変動の一部は処置眼でのPG勝勢によるIOP低下に比較すると多少遅れているが、この減少に一時的に関連しているように思われた。

これらのネコの眼のPGE₂処置を10日目と13日目の間、14日目と16日目の間、及び115日目と118日目の間で72時間中断すると、実験眼の午前9時でのIOPにはかなりの上昇が見られた。20日目に開始してこれらのネコに10日間にわたり隔日毎に1回のPGE₂処置を

^眼値のIOPは基底値よりもかなり(<0.01 ; 対のt-テスト)低かつた。処置前のIOPレベルへの戻りが6時間まで多少観察されたが、ネコのPGE₂処置眼のIOPは、最初のPGE₂適用の24時間後でもこれらの眼の処置前の基底IOPよりも、或いは同時に測定した対側の食塩水処置眼のIOPよりもかなり低いままであつた($p<0.2$)。次いで、24時間後のIOP測定直後に同一眼に100 μ gのPGE₂を点眼すると、IOPがより緩やかに減少した。しかし2回目の処置後夫々3及び24時間後の降圧作用は、最初のPGE₂点眼後に比してより顕著でより持続性を有していた。

4回目の処置24時間後に午前9時のIOP値の最低が測定され、毎日PG点眼しても点眼後最初の2時間以内にかんりのIOP低下が観察されたが、この処置のその後3日間は大体この低いレベルに維持された。最初のPG点眼後7日目と

施すと、処置眼のIOPは数日間最初のPG点眼前に測定されたレベル以下に、及び大抵の場合同時測定した対側眼のIOPよりもかなり下に維持された。1日1回の処置を30日目と99日目との間で、118日目から7ヶ月間の治療期間の最後まで再開すると、実験眼のIOPは対照眼のIOP以下に維持された。処置100日目に、片眼につき500 μ gのPGE₂を一回適用すると、実験眼のIOPが更に低下した。しかし高用量のPGE₂を投与すると、これらの眼の前眼房にかなり大きなフレアが発生したため、再適用されなかつた。

別の6匹のネコの右眼に100 μ gのPGF_{2 α} を局所適用すると、質的に同様な結果が得られた。最初のPGF_{2 α} 適用の4時間後に、処置した眼のIOPは 23 ± 1.6 の基底値から 17 ± 1.1 mm Hgにまでかなり大きく($p<0.05$)低下し、7日間の処置期間中低下したままであつた。これらの

動物の対側眼の IOP はかなり大きな変動を示した。実際、最初の $\text{PGF}_{2\alpha}$ の処置の 24 時間後対側眼の IOP は処置眼とほとんど同程度に低下した。100 μg の $\text{PGF}_{2\alpha}$ での最後の処置の 12 日後に、高用量 (500 μg /眼) の $\text{PGF}_{2\alpha}$ で同一眼の連日処置を開始すると、IOP のより大きな低下が見られ、この低下はこの処置期間中続いた。

アカゲザルの眼に 100 μg の $\text{PGF}_{2\alpha}$ を局所適用すると実験眼の IOP が低下した。最初 $\text{PGF}_{2\alpha}$ を 100 μg 局所適用後 6 時間以内に観察された IOP 低下の最大値は、第 3 日、第 5 日、第 9 日、或いは第 11 日目に 1 日に 2 回同一用量を適用した後測定された場合に比して極くわずかに大きかった。最初の $\text{PGF}_{2\alpha}$ 500 μg 適用後 6 時間以内に得られた IOP の最低値は、100 μg の $\text{PGF}_{2\alpha}$ の最初の適用後得られた値に、及びその後の 500 μg の $\text{PGF}_{2\alpha}$ の適用後得られた値に

の処置直前に得られた IOP の変動の説明が大方つく。

他の所見

PGE_2 はネコの眼に最低の縮瞳だけを生起したが、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ の毎回の適用後ネコの実験眼には強い用量依存性の瞳孔収縮が比較的短い期間 (1 乃至 6 時間) 観察された。しかし 100 μg の $\text{PGF}_{2\alpha}$ での最終処置の 24 時間後、実験眼の瞳孔直径は対側眼の瞳孔直径よりもかなり大きかった (7.5 ± 0.6 対 $6.5 \pm 0.8 \text{ mm}$; $p < 0.02$)。 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 用量を 1 日当り 500 μg にまで増量すると、各処置後最初の 4 時間以内での縮瞳の程度が増加した。実験眼対対象眼の瞳孔直径の比が片眼につき 500 μg の $\text{PGF}_{2\alpha}$ を毎日適用した後 24 時間後には逆転し、この治療の最初の数日間に特に見られた。この現象は実験眼へ $\text{PGF}_{2\alpha}$ を適用した数時間後に発生し且つ 24 時間以上続いた対照眼での僅少な ($1 - 2 \text{ mm}$) 瞳孔収縮によるものと考

等しい。しかし 4 日間中断した後 $\text{PGF}_{2\alpha}$ の 1 日 2 回用量を 5 日間で片眼につき 1000 μg にまで増加させると、実験眼の IOP は 500 μg の PGF_2 適用後得られた IOP よりもわずかに低いレベルにまで低下した。これは、この種類の動物での IOP 減少に対する最適 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 用量は片眼につき 100 μg と 1000 μg の間にあることを示す。第 2 のアカゲザルでも前記と同様な結果が得られた。しかしこの動物では IOP を測定するにはトランキライザを用いねばならないという事実により IOP 測定が多少面倒であった。

注目すべきことに 2 匹のアカゲザルの朝の処置は全て大体午前 9 時頃に実施され、2 回目の処置は午後 4 時半と 10 時の間でなされた。従つて朝の処置直前に得られた IOP 値は前回の処置の 17 時間後に得られた値と言ひ得る。夕方の処置時間の変動及び、9 日目と 11 日目との間と 19 日目と 23 日目との間での処置中断とにより、朝

えられる。特にネコにおける絶対的な瞳孔の大きさは本研究では制御されなかつた幾つかの要因により影響され得るため、この現象の性質を確定するには更に研究が必要とされよう。

100 μg の PGE_2 或いは $\text{PGF}_{2\alpha}$ での連日処置の 4 - 5 時間後にネコの眼をスリットランプで検査すると、処置の最初の何週間かの間実験眼或いは対側眼のいずれに於いても前眼房のフレア発生がほとんど或いは全く見られず、また前眼房への細胞侵入が見られなかつた。前記のように、500 μg の PGE_2 を 6 匹のネコの実験眼に適用した後では、全ての処置眼では、高用量の PGE_2 適用後 3 - 4 時間以内に発生し、数日後でも大抵の眼に検出され得る前眼房の広範囲なフレアがみられた。

しかし注目すべきことに、 PGE_2 治療に加えて、数ヶ月間にわたり殆んど毎日予め Alcaïne を一滴点眼後 1 - 4 眼圧測定がおこなわれた。対側対

照眼にも同数の眼圧測定と Alcaine 点眼を施したが、時には対照眼でもフレアの発生が観察された。過量の PGE_2 投与、 PGE_2 による全身性副作用、及び眼圧測定により生起された外傷などを含む種々の要因の組合せの結果がフレアを誘発するという可能性を除外できない。

この実験は、主に通耐性或いは耐性を発生させずに長時間にわたり眼内圧を低く維持するために PG_2 が用いられ得るということを示すためであった。従つてこの特別な実験では、眼圧測定がいくつかの他の所見に不都合であつたとしても、眼圧測定を優先させた。

(以下余白)

各 PGE_2 或いは $\text{PGF}_{2\alpha}$ の局所適用後、ネコの処置眼のまぶたを或る時間縫合した。投与された PG の賦形剤溶液は不快感を最小にすべく調整されていないため、この実験ではまぶた閉鎖 (lid-closure) 反応を定量測定する試みはしなかつた。本文に記載の処置期間のいずれに於いても他の副作用は見られなかつた。 PGE_2 処置グループに含まれる3匹の雌ネコは夫々処置の118日目、126日目及び150日目に5匹、7匹、6匹の同腹の子ネコを産んだ。猫の妊娠期間は63日であるため、受胎、分娩、及び授乳は全て PGE_2 処置期間中におこなわれた。全ての小ネコの様子は誕生時及び離乳時に全ての点で正常であつた。

本研究に用いられた $\text{PGF}_{2\alpha}$ の用量では、アカゲザルで最小の縮瞳しか生起しなかつた。1日2回の $\text{PGF}_{2\alpha}$ 適用後見られた瞳孔収縮の大きさ或いは持続時間は、以前の $\text{PGF}_{2\alpha}$ の1回適

用(実験2)後得られたものとは大きくは異なつていながつた。実験眼の前眼房には極くわずかのフレアしか観察されなかつた。この時たま生じるフレアは $\text{PGF}_{2\alpha}$ の直接の影響によるのか、或いはこれらの動物が市販の眼薬を局所適用されると霊長類の手が自由になるやいなやほとんど必ず眼をとするが、この眼をとすることにより生起される外傷によるのかは定かでなかつた。

実施例4

エイコサノイド類特にプロスタグランジン類の眼圧降下作用に対する差異を決定するために研究した。局所適用6時間後に平均眼内圧を5 mmHg以上降下させる化合物の中で降圧能は次の順であつた。 $\text{PGF}_{2\alpha}$ メチルエステル \gg PGE_2 $>$ $\text{PGF}_{2\alpha}$ トロメタミン塩 $>$ $\text{PGF}_{2\alpha}$ 。ネコにエイコサノイド類を局所適用した際の眼圧降下能を第3表に要約する。

第3表

第3表は、ネコの片眼に局所適用後6時間のエイコサノイド類と他の化合物の眼圧降下能を比較した結果である。

(以下余白)

	局 所 適 用 量 ($\mu\text{g}/\text{眼}$)						
	1000	500	100	50	10	5	2.5
PG E ₂	-11±2.4 (6)	-8±1.3 (6)	-7±1.1 (9)	-6±0.7 (5)	-1±0.6 (6)		
PG F ₁ α		-2±1.1 (11)	-2±1.1 (7)				
PG D ₂			-2±0.8 (4)				
PG I ₂			0±0.7 (4)				
PG F ₂ α		-4±0.9 (11)	-1±0.3 (4)				
PG F ₂ α ※※			-1±0.4 (4)				
PG F ₂ α トロメタミン	-9±2.1 (4)	-6±3.8 (2)	-4±0.7 (11)	-3±0.6 (16)	-1±0.9 (14)	0±0.7 (15)	
PG F ₂ β	-3±0.9 (9)	-1±0.5 (7)	-2±2.6 (4)				
PG F ₂ β トロメタミン		-1±0.6 (6)	1±0.8 (6)				
15-keto-PGF ₂ α		0±1.6 (4)	-1±0.6 (4)	1±0.9 (4)			
16,16 ジメチル PG F ₂ α				0±0.3 (4)		0±0.7 (3)	
PG F ₂ α メチル-エステル ※※					-5±0.9 (16)	-3±0.8 (12)	-2±1.1 (8)
PG F ₂ α エチル-エステル ※※					-5±0.9 (16)	-2±1.7 (6)	-2±1.7 (11)
PG F ₂ α イソプロピル-エステル ※※					-4±0.9 (12)	0±0.7 (12)	-1±2.2 (6)
U-44069 ※※※			-1±0.9 (5)				0±0.7 (14)
Merck L-644,122 ※※※※		-1±0.8 (6)	-1±2.5 (6)				1±0.7 (6)
Timolol	-1±0.8 (6)	-1±0.6 (6)					0±0.9 (6)
カルネコール (750 μg)		-0.3±0.4 (6)					

※ (IOP_{exp}) - (IOP_{con}) の平均値 (mmHg) ± SEM ; (n)

※※ 落花生油中で

※※※ (15 S) - ヒドロキシ-9α, 11α-(エポキシメタン) プロスタ-5Z, 13E-ジエン酸

※※※※ { 4-(3-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル]-4-オキソ-2-チアゾリジニル] プロピル } 安息香酸

要するに、第3表に示されたPG化合物はばらばらにでなく化合物の分類の代表として選定したものであることに注目されたい。さらに注目すべきことは、これらのPG化合物は種々の物理的及び化学的性質を有しており、身体の臓器系に対する効果も副作用も種々であることが知られている。従つて眼圧降下剤としての有用性に関してこれらの化合物はさまざまな利点並びに欠点を有する。

PG E₂ は眼圧降下剤として PG F₂α よりもかなり有用であるが、PG E₂ のいくつかは血水障壁破裂、眼圧亢進及び虹彩充血などの副作用も強いことが判明している。さらにE型のPGを生体内、特にPG輸送抑制剤で前処理した動物へ、多量投与した場合、網膜電気作用に対して悪影響を持つことが示されている。PG F₂α では同一条件でも網膜上での効果と眼球皮質に対して局部適用された時に視覚的に引き起こされた脳の応答に対する効果とは同様でないことが判明した。さ

らにE型のPGは水溶液内で不安定であるが、PG F₂α、その塩及びそのほとんどの誘導体は室温に於いてもきわめて安定性がある。最後にF型のPGはPG E₂ よりもより水溶性である。以上の考察から、F型のPGはE型のPGより緑内障を長期治療する際強力な治療薬としてより多く選択され得ることが示唆される。

遊離酸及びトロメタミン塩の2種のPG₂α製剤を比較すれば、遊離酸と当用量のトロメタミン塩を適用してもトロメタミン塩酸はより有効であることが示唆される。さらにトロメタミン塩は遊離酸よりより水溶性である。

16-16-ジメチル-PG F₂α は、PGの不活性化の第一段階での使用が公知である酵素の、15-ヒドロキシ-プロスタグランジン-デヒドロゲナーゼの作用部位で立体障害が生ずるために直ちに代謝されないPG F₂α 同族体を代表して選ばれたものである。この同族体の入手し得

る量は限られているために $50 \mu\text{g}/\text{眼}$ までの量で実験されたにすぎない。この量までは6時間でも顕著な眼圧降下が見られなかった。但し最大量に於いては局所適用後最初の数時間で幾らかの眼圧降下が見られた。このようなPG同族体はPGデヒドロゲナーゼに対する基質とならないが明らかに親PG₂に比して該同族体の代謝並びに不活性化が緩慢であるため、多くの臓器系で親PGより効力が高いことが知られている。しかしながら、眼では上記のことはさほど有利でない。なぜなら眼内組織のPG代謝能が有力であるか知られてはいないからである。従つて、この種類の化合物を点眼することで効果が奏効されるとは期待できない。この結論は第3表の結果によつても支持された。更に、このような立体障害同族体は、眼科適用の際に別の危険が付加されると見做され得る。何故ならば、局所的な眼内代謝がなく且つ眼外組織による代謝も期待薄であるために、このような

同族体には全身を循環させるより効果的な独自の経路があると考えられるからである。さらに重要な点はこれらPG同族体には代謝防禦作用があるので、該同族体が肺を通過し得ることが予想される。従つてこれら同族体は代謝防禦作用のない親PG₂、又はPG₂同族体に比較してさらに優れた全身的效果を有し得ると期待され得よう。

これらの考察から、最も優れたPG同族体は血液に対する流れの中で効果的に代謝され得るさらに肺で事実上完全に代謝され残りの^{ない}身体各部に分配(delivery)され化合物であることが示唆される。PG₂の望ましくない副作用が主として胃腸器官及び女性生殖組織上で生ずると予想されることに注目されたい。15-ヒドロキシ基が立体障害されていないE型及びF型PG₂は肺の流れの中で事実上完全に代謝され得るから、眼への局所適用後身体各部に分配される量は皆無ではないにしてもほとんど無視し得る程度である。

次に、局所適用後眼内組織に効果的に分配され得るPG同族体を選定することも重要である。PGF₂ α は角膜に効果的に浸透しないと知見されている。鞏膜は眼自体でPG₂を浸透させるが鞏膜を介する浸透は結膜によつて妨げられるであろう。これらの考察から、親PGよりより脂溶性であり、それ故さらに容易に角膜上皮を通過することが期待され得るので、PG同族体の眼圧降下作用は親PGよりはるかにすぐれているであろうことが示唆される。本実験に於いてより脂溶性の同族体の代表がPGF₂ α メチルエステルである。この化合物は水溶液中に実質的には溶解せず、落花生油には易溶性である。落花生油は医家向眼薬であるジイソプロピルフルオロホスフェートのベヒクルとして広く使用されてきた。PGF₂ α メチルエステルはその脂溶性を利用して角膜上皮を簡単に通過すると予想される。ほとんどの組織と同様角膜は多様なエステラーゼを含有する。

PGエステルは親PGF₂ α へ変換されると期待され得るので、PGエステルが上皮関門を1度通過すれば、親水性の遊離酸は角膜固有質を介して拡散するであろう。

角膜上皮を介する浸透が増加した後に脱エステル化が起るという機構は多分PGF₂ α メチルエステルの顕著な眼圧作用も一因であろう。PGF₂ α メチルエステルはPGF₂よりアカゲザルの場合にもより強力な眼圧降下剤であることも知見された。アカゲザルの場合IOPをかなり低下させるのに必要なPGF₂ α の用量はPGF₂ α メチルエステルの少くとも10倍量である。

効力の増大は臨床上重要であることに注目しなければならない。明らかに局所適用薬剤の眼内組織へより効果的に分配されれば適用されるべき薬剤濃度を低下させることが出来、従つて眼外組織及び他のあらゆる身体臓器への作用も低下するであろう。

本実験に於いては、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ メチルエステルは脂溶性 PG 同族体グループの代表として用いられた。しかしながら、逆に蟻酸アルデヒド及び／又はその他の極めて有害な (potentially adverse) 代謝物質に変換され得るメチルアルコールが、加水分解により放出され得るから、該エステルがヒトへ適用する理想的薬剤ではないであろうことに注意すべきである。メチルアルコールの摂取後ではこのような代謝物質は網膜に対して特に有害であることが知られている。 IOP を低下させるために局所適用される $\text{PGF}_{2\alpha}$ メチルエステルの量は非常に僅少であろうから、脱エステル化の結果生じる僅かのメチルアルコールが網膜に達することは殆んどあり得ないことである。エチルまたはイソプロピルのような他の $\text{PGF}_{2\alpha}$ エステルは、眼内組織に対するメチルアルコールまたはその代謝物質の効果が長期にわたって累加され得ることが殆んどないから、長期にわたりヒ

された。

さらに注意すべきことは、アカゲザルの場合に IOP を低下させるに充分な用量の $\text{PGF}_{2\alpha}$ トロメタミン塩が、逆にサル及びネコに現われた数分間にわたる一時的な眼瞼閉鎖により示される如きある種の不快感をひき起こすのに対して、眼圧を降下させるに充分な $\text{PGF}_{2\alpha}$ メチルエステルの油溶液を局所適用した場合ネコ及びアカゲザルの両方で耐性があらわれるが、さらにこれらのサルに於いてみられた眼瞼閉鎖は顕著でなかつた。これは、はるかに低濃度の $\text{PGF}_{2\alpha}$ メチルエステルが使用し得るからであろう。

親 PG に比較してより容易に眼球外膜を浸透する他の PG 誘導体も同様に親 PG より強力であることを期待され得る。この種の PG 誘導体を一回投与した際の降圧作用の接続時間は、さまざまな加水分解速度を有するエステルを用いて調整されることが期待することができる。

トへ適用するにより適しているであろう。

エステルの加水分解速度はこのエステルグループのサイズ及び立体配置に依存されるから、親 PG が角膜上皮を通つて眼球組織に移行した後そのエステル類からの親 PG 類の補給率は1種又はそれ以上のエステルを選択して使用することによつて修正され得るであろう。エチルとイソプロピルまたはイソブチルエステルとの混合物が長期間に及ぶ眼圧降下作用を呈するであろう。エチルエステルからの $\text{PGF}_{2\alpha}$ が急速な眼圧降下作用を呈し乍らより迅速に眼内組織に分配されるが、一方でイソプロピル、イソブチルまたはより高級エステルはより緩慢に加水分解されて、角膜から、さらにはおそらく結膜または鞏膜から $\text{PGF}_{2\alpha}$ が緩慢に放出されるであろう。

上述の通り、適当なベヒクル溶液中での有力な薬剤の安定性は重大な問題である。 $\text{PGF}_{2\alpha}$ メチルエステルの安定性は優れていることが知見

以上本発明を特定の具体例及び実験を参照し乍ら説明してきたが、このような例証は説明のためのものであつて本発明の範囲を限定するものではないことは勿論である。

出願人 グラント・スライズ・オブ・コロムビア・ユニヴァーシティ・
イン・ザ・シティ・オブ・ニューヨーク
代理人 弁護士 川口 義雄
代理人 弁護士 今村 元